

Pour un usage du cannabis comme antidouleur

Bernard Calvino

Doit-on autoriser l'utilisation du cannabis ou de ses dérivés (les cannabinoïdes) en pharmacologie clinique? Passionné et passionnel, le débat relève de plusieurs questions. De quelles molécules parle-t-on? Quel mode d'administration préconise-t-on? Y a-t-il des dangers potentiels en fonction de l'utilisation de telle molécule, selon tel mode d'administration? Ces questions ne sont pas neutres, car elles en cachent une autre que personne n'ose poser: y a-t-il de bonnes raisons d'autoriser à fumer du cannabis ou d'utiliser ses produits dérivés à des fins thérapeutiques reconnues, sans parler bien sûr de l'autorisation à des fins récréatives? Si la réponse se révélait positive, l'interdit social et politique qui frappe cette pratique jugée dangereuse par et pour la société – car les dérivés du cannabis sont considérés comme des drogues hédoniques, c'est-à-dire activant le système de récompense du cerveau – aurait du plomb dans l'aile, au moins pour des fins thérapeutiques.

En mai 1998, un groupe de travail présidé par Bernard Roques, professeur à la faculté de pharmacie de Paris, a rédigé un rapport au secrétaire d'État à la Santé Bernard Kouchner sur les « Problèmes posés par la dangerosité des drogues », dans lequel il a comparé l'héroïne, la cocaïne, les hallucinogènes, les psychostimulants, l'alcool, le tabac et le cannabis en partant du préliminaire qu'aucune de ces molécules n'était dépourvue de danger puisque toutes sont hédoniques, et donc susceptibles d'entraîner des effets de dépendance physique et psychique. Ce rapport a abouti à

Le cannabis est au cœur d'un débat de société. Mais on sait maintenant qu'il s'agit d'un antalgique possible. Lorsque les traitements classiques échouent, les cannabinoïdes devraient être une solution possible prescriptible.

un classement en trois groupes: le premier, le plus dangereux, comprend l'héroïne, la cocaïne et l'alcool; le second, les psychostimulants, les hallucinogènes et le tabac; et le troisième, plus en retrait, le cannabis.

En effet, selon les critères scientifiques et cliniques que le groupe de travail a établis, le cannabis n'induit qu'une faible dépendance physique (l'alcool une très forte et le tabac une forte) et psychique (l'alcool et le tabac une très forte), n'a aucune neurotoxicité (comme le tabac, alors que celle de l'alcool est forte), une très faible toxicité générale (l'alcool une forte et le tabac une très forte, liée au cancer), une faible dangerosité sociale (l'alcool une forte et le tabac aucune). Et pourtant, l'alcool et le tabac sont consommés librement et rapportent de substantiels bénéfices à l'État par l'intermédiaire des taxes qui pèsent sur ces produits, tout en creusant le déficit de la Sécurité sociale, et alors même que l'on ne se pose aucune question sur un éventuel « bénéfice thérapeutique », ni aucun problème concernant une éventuelle dangerosité sociale liée à la consommation de ces molécules.

Ce rapport montre à quel point le problème posé par la dépénalisation de l'usage thérapeutique du cannabis repose plus sur

des jugements de valeur moraux imposés par la société (interdit d'une certaine forme de plaisir que procurent les drogues hédoniques) que sur une analyse objective des données. Qu'on en juge.

Le cannabis est un mélange complexe extrait de feuilles séchées et du cœur de fleurs de la plante *Cannabis sativa*, variable selon les souches génétiques et le milieu de culture. On a ainsi répertorié 421 composés chimiques, dont 61 constituent les cannabinoïdes, des molécules qui activent un groupe de récepteurs du système nerveux des mammifères, le système cannabinoïde endogène. Depuis quelques dizaines d'années, le cannabis fait l'objet d'un regain d'intérêt thérapeutique *via* des propriétés de son principe actif majeur, le tétrahydrocannabinol (THC), sur le système nerveux. Ce cannabinoïde a des effets psychotropes, antalgiques et antispasmodiques, stimule l'appétit, empêche les vomissements et agit sur l'émotion. À fortes doses, il détériore la mémoire et les mouvements. De récents travaux ont montré que le THC jouerait aussi un rôle anti-inflammatoire par son action sur le système immunitaire, ce qui présenterait un intérêt clinique important si ces résultats étaient confirmés.

© iStockphoto.com

De nombreux travaux précliniques ont mis en évidence que les cannabinoïdes présentent chez l'animal une activité antalgique dans des modèles de douleur aiguë, mais aussi de douleurs chroniques inflammatoires et neuropathiques. Plusieurs études cliniques ont quant à elles montré que le THC aurait un intérêt dans le traitement des douleurs chroniques neuropathiques. L'effet serait limité contre la douleur, mais significatif pour améliorer la qualité de vie, principalement le sommeil. Ainsi, aux États-Unis et dans les pays anglosaxons, où le THC est surtout utilisé comme stimulant de l'appétit chez les patients atteints du sida et comme antiémétique chez ceux soumis à des chimiothérapies anticancéreuses, il est aussi prescrit pour soulager les douleurs chroniques neuropathiques chez les patients insensibles aux autres thérapies antalgiques.

Dépourvu d'effets secondaires à faible dose, le THC pourrait aussi, associé à des morphiniques, renforcer l'action de ces derniers et ainsi éviter l'escalade des morphiniques en cas d'accoutumance. Son principal intérêt clinique, cependant, réside dans la sclérose en plaques, tant pour traiter les douleurs chroniques que pour diminuer la spasticité neurogène, les spasmes musculaires et les dysfonctionnements urinaires, et améliorer la qualité de vie (sommeil et appétit). Attention néanmoins, son utilisation intensive à l'adolescence présente un danger de détérioration de fonctions cognitives telles que la mémoire de travail et la flexibilité mentale, associée parfois à une baisse du quotient intellectuel, selon des données récentes qui nécessitent cependant une confirmation sur un nombre plus important de sujets.

En 2014, l'Agence française de sécurité du médicament a autorisé la mise sur le marché du premier médicament à base de deux composés dérivés du cannabis, le Sativex. Ce spray sublingual associe le THC et le cannabidiol, une molécule qui, sans être psychoactive, présente des effets anticonvulsivants et sédatifs. Le cannabidiol limite les effets euphorisants et le sentiment d'ébriété du THC, réduisant ainsi le risque d'abus et de dépendance à ce médicament. La plupart des études cliniques ont montré que le Sativex améliore la qualité de la vie, principalement le sommeil, et agit plus sur la douleur que

■ L'AUTEUR



Bernard CALVINO est professeur honoraire de neurophysiologie, spécialiste de la douleur.

Le problème posé par la dépénalisation du cannabis repose plus sur des jugements de valeur moraux que sur une analyse objective des données

■ BIBLIOGRAPHIE

J. Zajicek *et al.*, Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomized placebo-controlled trial, *The Lancet*, vol. 362 (9395), pp. 1517-1526, 2003.

F. A. Campbell *et al.*, Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review, *British Medical Journal*, vol. 323, pp. 13-16, 2001.

I. D. Meng *et al.*, An analgesia circuit activated by cannabinoids, *Nature*, vol. 395, pp. 381-383, 1998.

l'effet placebo. Il est aussi efficace, chez les patients atteints de sclérose en plaques, contre les contractures musculaires et les dysfonctionnements urinaires. Enfin, il abaisse la pression intraoculaire dans le glaucome.

Autorisée dans 23 pays, la prescription du Sativex reste pourtant, en France, limitée à six mois et surtout restreinte aux patients atteints de sclérose en plaques pour les seules douleurs de contracture. La prescription est beaucoup plus large ailleurs, comme au Canada, où le Sativex est aussi indiqué pour les douleurs neuropathiques de la sclérose en plaques, ainsi que pour le traitement analgésique d'appoint chez les adultes atteints de cancer avancé dont la douleur résiste aux traitements par opioïdes.

La question soulevée ici est celle de la pratique médicale que nous voulons. En l'état actuel des connaissances, si la médecine se doit d'accorder aux patients une attention parfaite à l'égard de leur dou-

leur, elle ne peut garantir un succès thérapeutique total contre celle-ci.

Le patient détient la vérité sur sa douleur, et le traitement de celle-ci s'inscrit dans la collaboration active entre le patient et son médecin. Et parce que la douleur est étroitement liée à la fragilité humaine, qu'elle soit biologique, psychologique ou sociale, le médecin se trouve plus que jamais dans l'obligation morale de tout mettre en œuvre pour soulager son patient. Notamment de prescrire d'autres thérapies lorsque les moyens classiques ont échoué.

L'utilisation du cannabis comme antalgique possible est maintenant bien documentée. En Israël, bien qu'il soit considéré comme une drogue illégale et dangereuse, sa culture se développe depuis 2008, car son usage médical y est autorisé pour les patients atteints de cancer, d'épilepsie, de douleurs chroniques et de certaines maladies neurologiques. Et d'ici à l'été 2016, une réforme en projet devrait y libéraliser son usage. Qu'attendons-nous pour faire de même? Le cannabis et ses dérivés peuvent apporter un réel progrès pour soulager les douleurs chroniques neuropathiques des patients rebelles à toute autre pharmacologie antalgique. Il appartient à la société de donner aux thérapeutes cet outil avec une véritable dimension clinique et de dépasser le cadre très restrictif d'autorisation du Sativex, par ailleurs toujours en attente d'une commercialisation. ■

LOGIQUE & CALCUL

Des stratégies miraculeuses

Un bon raisonnement, aussi efficace qu'inattendu, peut vous sauver la vie ou vous faire sortir de prison... si vous êtes soumis à une épreuve analogue à celle du problème des 50 prisonniers.

Jean-Paul DELAHAYE

Certaines énigmes sont si étonnantes que leurs solutions apparaissent miraculeuses. Elles illustrent l'intérêt de l'approche mathématique et logique des problèmes, qui surmonte parfois une apparente impossibilité absolue. Le problème que nous allons présenter avec quelques variantes est de cette catégorie : avant d'en avoir la solution, vous serez probablement persuadé que ce qui est demandé est infaisable.

Le problème des 50 prisonniers

Les gardiens d'une prison promettent de libérer leurs 50 prisonniers tous ensemble s'ils réussissent l'épreuve suivante. Les gardiens écrivent les 50 noms des prisonniers sur 50 cartons. Ils placent les cartons au hasard, à raison d'un carton par boîte, dans 50 boîtes fermées et alignées sur une grande table. Les prisonniers sont conduits les uns après les autres devant les boîtes. Sans savoir ce qu'ont fait les prisonniers précédents, chaque prisonnier doit ouvrir 25 des 50 boîtes et y trouver le carton avec son nom. Les prisonniers ne peuvent déplacer ni les boîtes ni les cartons, et doivent refermer les boîtes ouvertes avant de sortir. L'épreuve n'est réussie que si chaque prisonnier trouve son nom. Avant que l'épreuve commence, les prisonniers peuvent se concerter pour convenir d'une méthode, mais une fois l'épreuve commencée, ils n'ont plus aucun échange.

Les prisonniers pourraient procéder au hasard. Par exemple, ils pourraient utiliser une loterie à 50 numéros : chaque prisonnier lancerait la loterie autant de fois qu'il le faut, et ouvrirait la boîte indiquée par la loterie (sans tenir compte des numéros tombés plusieurs fois), cela jusqu'à avoir ouvert 25 boîtes. Chacun aurait une chance sur deux de réussir, et puisque les tirages seraient indépendants, la probabilité qu'ils réussissent tous serait exactement $1/2^{50} = 8,881 \times 10^{-16}$, ce qui est vraiment très peu !

Ils peuvent faire beaucoup mieux et avoir une probabilité de réussite collective supérieure à 30 %. Comment ?

Le problème, sous diverses formes, est connu depuis 2003. Il a été proposé par les chercheurs danois en informatique Peter Bro Miltersen et Anna Gál, qui étaient persuadés que lorsque le nombre de boîtes augmente (il y a $2n$ prisonniers et $2n$ boîtes, chaque prisonnier pouvant ouvrir n boîtes), la probabilité de gagner tend vers 0. Leur collègue Sven Skyum les convainquit de leur erreur et leur montra que pour tout n , les prisonniers disposent d'une méthode qui leur garantit la liberté dans plus de 30 % des cas.

Prenez la peine de chercher cette méthode. Quelle est donc cette stratégie de jeu qui semble réaliser un miracle ?

Notez bien qu'il n'y a aucun doute sur l'affirmation qu'un prisonnier seul a exactement une chance sur deux de réussir à trouver son nom. En effet, les noms sont mis au hasard dans les boîtes et il en ouvre la moitié sans avoir la moindre information sur l'ordre des cartons dans les boîtes. Les

prisonniers ne pouvant pas communiquer une fois l'épreuve commencée, il semble qu'ils ne peuvent que jouer au hasard indépendamment et, en conséquence, que rien ne leur permet d'avoir collectivement mieux que ce que donne la stratégie *Au hasard* qui aboutit à une chance sur 2^{50} de réussir. Cependant, ce raisonnement est faux : s'ils sont malins, les prisonniers trouveront tous leur nom dans plus de 30 % des cas.

Perdre ou gagner tous en même temps !

L'idée est que les prisonniers doivent trouver un moyen de se coordonner. Il faut qu'ils s'arrangent pour perdre souvent en même temps, s'ils veulent pouvoir souvent gagner tous en même temps. Les prisonniers ne peuvent pas communiquer, mais ils peuvent adopter des comportements corrélés et, par conséquent (et c'est là que se trouve l'erreur du raisonnement qui semblait prouver qu'on ne peut pas faire mieux que la stratégie *Au hasard*), ils peuvent faire des choix liés.

Pour expliquer la solution, nous supposons que les noms des prisonniers sont les entiers de 1 à 50, ce qui bien sûr ne change rien au problème.

Les prisonniers opèrent de la façon suivante. Quand un prisonnier se trouve devant les boîtes, il ouvre celle correspondant à son numéro : le prisonnier numéro 1 ouvre la boîte placée au début de la ligne de boîtes, le prisonnier numéro 2 ouvre la deuxième boîte, etc. Si le prisonnier trouve son numéro dans la boîte qu'il ouvre, il s'arrête. S'il ne